



⑪ 1.604.693

BEST AVAILABLE COPY

BREVET D'INVENTION

- ②① N° du procès verbal de dépôt 182.845 - Paris.
- ②② Date de dépôt 31 décembre 1968, à 17 h.
Date de l'arrêté de délivrance 3 janvier 1972.
- ④⑥ Date de publication de l'abrégé descriptif au
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle. 11 février 1972 (n° 6).
- ⑤① Classification internationale C 12 b 1/00//C 12 k 7/00.
- ⑤④ Cuve pour la culture du virus aphteux et de substances biologiques.
- ⑦② Invention de : Czeslaw Mackowiak et Joseph Gennevois.
- ⑦① Déposant : Société Anonyme dite : INSTITUT MERIEUX, résidant en France (Rhône).
- Mandataire : Cabinet Nony, 1, rue de Stockholm, Paris (8°).
- ③① Priorité conventionnelle :
- ③② ③③ ③① *Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11,
§ 7, de la loi du 5 juillet 1844, modifiée par la loi du 7 avril 1902.*

La présente invention est relative à une nouvelle cuve pour la culture des substances biologiques qui s'est révélée particulièrement bien adaptée à la culture industrielle du virus de la fièvre aphteuse.

5 La présente invention est également relative à un appareillage de laboratoire qui comporte une série de cuves analogues aux cuves de culture industrielle et qui permet de déterminer à petite échelle quelles sont les meilleures conditions de culture industrielle des virus ou autres substances biologiques.

10 On connaît déjà des cuves permettant d'effectuer la culture industrielle des virus, mais les cuves selon l'invention permettent grâce aux caractéristiques qui leur sont propres d'obtenir des rendements supérieurs et des cultures qui sont réalisées dans de meilleures conditions.

15 La présente invention a pour objet le produit industriel nouveau que constitue une cuve destinée en particulier à la culture des virus et notamment de celui de la fièvre aphteuse, cette cuve étant essentiellement caractérisée par le fait qu'elle est constituée par une enceinte ayant une forme cylindrique fermée à sa
20 partie inférieure par une forme arrondie, par exemple une forme analogue à une demi-sphère, et qu'elle comporte un agitateur se présentant sous la forme d'un panneau horizontal qui est déplacé d'un mouvement alternatif vertical à l'intérieur de la cuve.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention l'agitateur est constitué par un disque plan qui est placé dans une cuve
25 dont le corps est cylindrique et dont la partie inférieure est hémisphérique, le rapport entre la surface de l'agitateur et la surface de la section de la partie cylindrique de la cuve étant compris entre 25 et 40 % et étant de préférence voisin de 33 %.

30 Le mouvement de va-et-vient vertical de l'agitateur peut être obtenu facilement à l'aide d'un dispositif bielle-manivelle.

L'introduction d'un gaz tel que l'oxygène à l'intérieur de la cuve peut s'effectuer soit à partir d'une couronne perforée placée à la partie inférieure de la cuve, soit par l'intermédiaire
35 de l'agitateur qui est dans ce cas constitué par un corps creux percé de petits orifices par exemple sur sa face inférieure de manière à permettre une distribution régulière de l'oxygène.

La présente invention a également pour objet le produit industriel nouveau que constitue un appareillage pour l'étude des
40 meilleures conditions de culture dans les cuves telles que définies

ci-dessus, cet appareillage étant essentiellement caractérisé par le fait qu'il comporte en combinaison une série de cuves cylindriques à extrémité inférieure hémisphérique disposées côte à côte et placées chacune dans un milieu thermostaté et munies chacune d'un agitateur; 5 et une manivelle entraînée en rotation à partir d'un moteur à vitesse réglable à laquelle se trouvent reliés par l'intermédiaire de bielles les agitateurs qui sont ainsi déplacés à l'intérieur de chacune des cuves précitées.

Dans un mode de réalisation préféré de l'appareil qui vient 10 d'être décrit, l'alimentation en gaz (par exemple en oxygène) des cultures contenues à l'intérieur de chacune des cuves s'effectue à l'aide d'un tube perforé solidaire de la partie inférieure de l'agitateur.

Conformément à l'invention, il est aussi dans ce cas préférable d'utiliser un agitateur dont la surface est comprise entre 15 25 et 40 % de la surface de la section de la partie cylindrique de la cuve.

Dans un mode de réalisation particulier qui peut être utilisé soit avec les cuves de culture industrielle, soit dans le cas 20 de l'appareil d'essai, l'agitateur comporte une série d'ailettes ou aubages inclinés et il est soumis lors de ses mouvements de montée et de descente à des rotations alternées qui favorisent l'agitation du milieu de culture.

Ceci peut être obtenu simplement en montant la tige de 25 l'agitateur de manière à ce qu'elle puisse pivoter autour d'un axe vertical, tandis qu'un ergot fixe par rapport à la cuve s'engage à l'intérieur d'une rampe hélicoïdale pratiquée sur la tige de l'agitateur.

Selon un mode de réalisation particulier du dispositif 30 d'entraînement de l'agitateur (utilisable aussi bien sur les cuves de culture industrielle que sur les cuves de petites dimensions) la manivelle utilisée pour commander l'agitateur est entraînée selon des mouvements alternatifs périodiques à l'aide d'une came entraînée à vitesse constante par un organe moteur, sur laquelle s'appuie un 35 bras suiveur de came qui est solidaire de la manivelle.

Grâce à ce dispositif on peut en modifiant la forme de la came modifier à volonté le type des mouvements auxquels est soumis l'agitateur, ce qui permet d'obtenir par exemple un mouvement de 40 descente lent suivi d'un mouvement de remontée rapide.

Dans le but de mieux faire comprendre l'invention on va

en décrire maintenant à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs modes de mise en oeuvre représentés sur le dessin annexé.

Sur ce dessin :

5 La figure 1 est une vue schématique en coupe d'un mode de réalisation préféré d'une cuve selon l'invention pour la culture industrielle du virus de la fièvre aphteuse.

La figure 2 est une vue de dessus en coupe selon II-II de la figure 1.

10 La figure 3 est une vue schématique en coupe partielle d'un agitateur assurant également la diffusion d'un gaz à l'intérieur du milieu de culture.

La figure 4 est une vue schématique verticale en coupe partielle d'un appareil selon l'invention permettant l'étude sys-
15 tématique des conditions de culture.

La figure 5 est une vue en coupe représentant schématiquement comment les agitateurs sont entraînés par la manivelle.

La figure 6 est une vue schématique en coupe représentant une variante de l'agitateur.

20 ~~La figure 7 est une vue représentant une variante du dispositif de la figure 4, selon laquelle il est possible de régler à volonté le mouvement vertical de l'agitateur.~~

La figure 8 est une vue schématique de droite du dispositif à came qui permet le réglage du mouvement de l'agitateur.

25 On a schématiquement représenté sur la figure 1 un mode de réalisation préféré d'une cuve pour la culture industrielle du virus de la fièvre aphteuse. Cette cuve présente une partie supérieure cylindrique 1 terminée à sa partie inférieure par une surface hémisphérique 2. Une double paroi 3 reliée à la cuve proprement
30 dite par une cloison hélicoïdale 4 permet d'assurer la circulation d'un liquide autour de la cuve entre la partie 5 située au bas de celle-ci et la partie 6 située à sa partie supérieure. On peut ainsi à l'aide d'une circulation d'eau maintenir à une température
35 convenable le milieu de culture contenu dans la cuve. Un isolant 7 entoure la cuve en évitant les déperditions de chaleur.

La partie supérieure de la cuve est fermée de manière étanche par un couvercle 8 solidaire d'un support 9 pour le moteur d'entraînement 10 de l'agitateur.

Des fenêtres vitrées 11 permettent de voir à l'intérieur
40 de la cuve tandis qu'une ouverture conventionnelle 12 permet d'accéder à son intérieur. A la partie basse de la cuve une canalisation

13 traverse la paroi de cette dernière pour aboutir à une couronne circulaire 14 qui est percée d'orifices à sa partie supérieure, de manière à permettre l'introduction de gaz dans le milieu de culture.

Un panier 15 dont la forme correspond sensiblement à celle de la partie inférieure de la cuve est placé à l'intérieur de cette dernière. Ce panier qui est muni d'un nombre important de perforations permet, dans le cas de l'utilisation indiquée ci-dessus, de maintenir les épithéliums de langues de bovins sur lesquels s'effectue la culture du virus de la fièvre aphteuse.

10 On voit également une gaine 14 contenant un thermomètre 17 qui permet de vérifier la température régnant à l'intérieur de la cuve. A la partie inférieure de cette dernière une vanne 18 permet de réaliser la vidange de la culture.

Comme on peut le voir à la partie supérieure de la figure 1 15 le mouvement alternatif de l'agitateur est obtenu en reliant la tige 19 de l'agitateur 20 à la manivelle 21 solidaire du moteur 10, par l'intermédiaire d'une bielle 22.

La longueur de la manivelle 21 peut être réglée en fonction de l'amplitude désirée pour les mouvements de l'agitateur 20, tandis que la longueur de la bielle 22 peut être réglée en fonction de la quantité de liquide contenue dans la cuve. Ces réglages sont obtenus de manière conventionnelle à l'aide de boulons 23 qui s'engagent dans des ouvertures oblongues 24.

A titre d'exemple, une cuve telle que celle qui vient d'être 25 décrite peut posséder un diamètre de 790 mm pour une contenance de 500 litres.

Le diamètre de son agitateur est de 450 mm ce qui correspond à une surface d'agitateur égale à 33 % de la surface de la cuve. Le déplacement vertical de l'agitateur a une amplitude de 200 mm et le 30 mouvement de l'agitateur s'effectue à une fréquence de 15 battements doubles par minute.

On a représenté en coupe sur la figure 3 une variante de l'agitateur 20 dont la tige support verticale est constituée par un tube creux 20a qui débouche à l'intérieur d'un volume 20b percé à 35 sa partie inférieure d'orifices 20c qui permettent d'introduire un gaz dans un milieu de culture.

On a représenté sur la figure 4 une vue schématique d'un appareil qui permet de déterminer en laboratoire les conditions optimum d'une culture de substances biologiques. Cet appareil 40 comporte une série de récipients 25 remplis d'eau maintenue à la

température désirée par un dispositif thermostatique.

A l'intérieur de chaque récipient se trouve placée une cuve en verre 26 qui présente, à plus faible échelle, les caractéristiques de la cuve de la figure 1. Cette cuve 26 possède un corps cylindrique 5 et une extrémité inférieure hémisphérique, et se trouve maintenue sur un trépied métallique 27 à l'aide de clips 28.

Pour des raisons de simplicité du dessin on a seulement représenté la cuve de gauche, mais il va de soi que l'appareil de la figure 4 possède quatre cuves identiques.

10 Une pièce 29 assujettie à la partie supérieure de la cuve par les clips 28 sert au guidage de la tige 30 de l'agitateur 20.

Dans ce mode de réalisation, la tige 30 est constituée par un tube aboutissant à une section de tube horizontale 31 qui est munie d'orifices pour permettre l'introduction d'un gaz dans le milieu de culture.

15 Le tube 30 qui sert de tige à l'agitateur est schématiquement relié, comme indiqué par le trait mixte 32, à une amenée fixe de gaz sous pression 33.

La partie supérieure de la tige 30 est articulée en 34 à une bielle 35, elle-même articulée en 36 sur un fourreau 37 placé sur une manivelle 38 qui tourne sur des paliers 39 solidaires du bâti de l'appareil. L'axe de la manivelle est relié par l'intermédiaire du variateur de vitesse 40 à un moteur électrique 41, ce qui permet d'entraîner la manivelle à une vitesse réglable.

25 Le fourreau 37 est relié à la partie fixe de l'appareil par deux ressorts 42 qui s'opposent à son entraînement en rotation par la manivelle 38.

On a schématiquement représenté sur la figure 5 les positions relatives du fourreau 37, de la bielle 35, et des ressorts 42 pour 30 trois positions de l'agitateur.

On voit que l'on peut ainsi réaliser l'entraînement simultané des agitateurs de quatre cuves selon l'invention.

On a schématiquement représenté sur la figure 6 comment l'agitateur 43 peut être entraîné dans un mouvement de rotations alternées sur lui-même au cours de ses mouvements alternatifs de bas en haut. La tige de l'agitateur qui est dans ce cas constituée par l'assemblage de trois tubes 44, 45 et 46 est montée coulissante dans une douille 47 solidaire de la partie supérieure 29 de la cuve. La partie haute 48 de la tige de l'agitateur 43 est montée pivotante en 40 49 sur la partie inférieure de la tige.

L'agitateur proprement dit est constitué par un disque à ailettes 50 au-dessous duquel un tube 51 muni d'orifices 52 est relié au tube interne 44 qui, par ailleurs, correspond par un alésage 53 avec la tubulure 54 qui peut être réunie par un tuyau 5 souple à une source de gaz sous pression.

La partie supérieure de l'agitateur est, comme dans le mode de réalisation précédent, solidaire de la bielle 35 qui permet de lui communiquer ses mouvements de va-et-vient verticaux.

La rotation de l'agitateur est obtenue grâce à deux ergots 10 55 fixes par rapport à la cuve qui s'engagent dans des évidements hélicoïdaux 56 pratiqués dans les deux tubes externes 45 et 46 de la tige de l'agitateur. On conçoit, dans ces conditions, que le mouvement de va-et-vient de la tige par rapport aux ergots 55 s'impose par un mouvement de rotation de l'agitation par rapport aux ergots.

15 On peut de cette manière obtenir une action plus énergique de brassage du milieu de culture.

On a représenté sur les figures 7 et 8 un autre mode de réalisation de l'invention.

On retrouve sur la figure 7 le récipient 25 et la cuve 26 20 de la figure 4. Pour des raisons de simplicité, l'appareil de la figure 6 a été représenté avec une seule cuve, mais il va de soi qu'il pourrait en comprendre plusieurs.

L'agitateur de la figure 7 est du même type que l'agitateur 43 représenté sur la figure 6, mais il pourrait également être cons- 25 titué par un simple plateau comme dans les autres modes de réalisation.

Dans le mode de réalisation de la figure 7 la tige 48 de l'agitateur est reliée par une bielle 35 à un bras 57 solidaire d'un arbre 58 et montée sur des paliers 59.

30 Comme on peut le voir sur la figure 8 l'extrémité de l'arbre 58 est munie d'un bras 60 qui vient prendre appui sur une came 61 montée sur l'arbre 62 du réducteur de vitesse 62a entraîné par un moteur.

Un ressort 63 solidaire du bras 57 et d'un point fixe 64 35 du bâti applique constamment le bras 60 en direction de la came 61. Une butée 65 limite, par l'intermédiaire d'un bras secondaire 66, l'action du ressort 63.

Dans le mode de réalisation représenté la came 61 tourne dans le sens de la flèche F de manière à provoquer un déplacement 40 progressif vers la droite du bras 60 (figure 8) et le soulèvement

correspondant de l'agitateur, puis lorsque l'extrémité du bras 60 parvient au sommet 61a de la came, le ressort 63 provoque le rappel rapide vers le bas de l'agitateur, tandis que le bras 60 revient dans la position représentée sur la figure 8.

5 On voit que grâce au dispositif selon l'invention il est possible en modifiant la forme de la came de faire varier la manière dont l'agitateur se déplace.

Il est bien entendu que les modes de réalisation qui ont été décrits ci-dessus ne présentent aucun caractère limitatif et
10 qu'ils pourront recevoir toutes modifications désirables sans sortir pour cela du cadre de l'invention.

En particulier, il est clair que les dispositifs de réglage qui ont été décrits au sujet du dispositif permettant l'étude de la culture du virus peuvent être également utilisés sur les cuves de
15 culture industrielle.

Enfin, on comprend que la forme caractéristique de la cuve selon l'invention est en fait la forme de la partie de la cuve qui contient la suspension sur laquelle s'effectue la culture (par exemple, les épithéliums bovins dans le cas de la culture de la
20 fièvre aphteuse).

Dans le cas où cette suspension est placée dans un panier perforé, c'est ce dernier qui doit présenter la forme caractéristique selon l'invention, et il est bien entendu que ce panier peut lui-même être placé dans une enceinte de forme différente, par exemple
25 une enceinte cylindrique à fond non arrondi. En effet, c'est la forme du panier qui, en l'espèce, est importante pour réaliser la culture dans de bonnes conditions.

R E S U M E

La présente invention a pour objet :

30 A.- Le produit industriel nouveau que constitue une cuve, en particulier pour la culture de virus et notamment du virus de la fièvre aphteuse, cette cuve étant essentiellement caractérisée par le fait qu'elle comporte en combinaison une partie cylindrique se raccordant sur un fond arrondi et un agitateur, sensiblement plan,
35 disposé horizontalement et se déplaçant verticalement de haut en bas et de bas en haut, cette cuve pouvant présenter en outre les caractéristiques suivantes prises isolément ou en combinaison :

- 1°) - La partie supérieure de la cuve a une section circulaire et le fond de la cuve est hémisphérique;
40 2°) - le rapport de la surface de l'agitateur à la surface

de la section cylindrique de la cuve est compris entre 25 et 40 % et est de préférence voisin de 33 %.

3°) - l'agitateur est constitué par un disque plan;

4°) - l'agitateur est creux et sa surface inférieure est percée d'orifices pour permettre l'introduction d'un gaz dans le milieu de culture;

5°) - un tube aboutissant à une couronne circulaire percée d'orifices placée à l'intérieur de la cuve permet l'introduction de gaz dans le milieu de culture;

6°) - un panier de forme correspondante est placé à l'intérieur de la cuve;

7°) - la partie supérieure de la tige de l'agitateur qui est guidé verticalement dans un palier est reliée à une manivelle par l'intermédiaire d'une bielle;

8°) - la bielle et la manivelle visées au 7°), sont de longueurs réglables;

9°) - la transmission de mouvement entre l'agitateur et son organe d'entraînement comprend une came solidaire de l'organe d'entraînement sur lequel prend appui un bras suiveur de came solidaire de l'agitateur;

10°) - l'agitateur comporte des ailettes et est soumis à une action de pivotement sur lui-même en même temps qu'il effectue son mouvement de haut en bas et de bas en haut.

B.- Le produit industriel nouveau que constitue un appareil pour effectuer des essais de conditions de culture d'une substance biologique, caractérisé par le fait qu'il comprend en combinaison plusieurs cuves telles que décrites sous A, mais de petites dimensions, avec un dispositif d'entraînement commun aux différentes cuves.

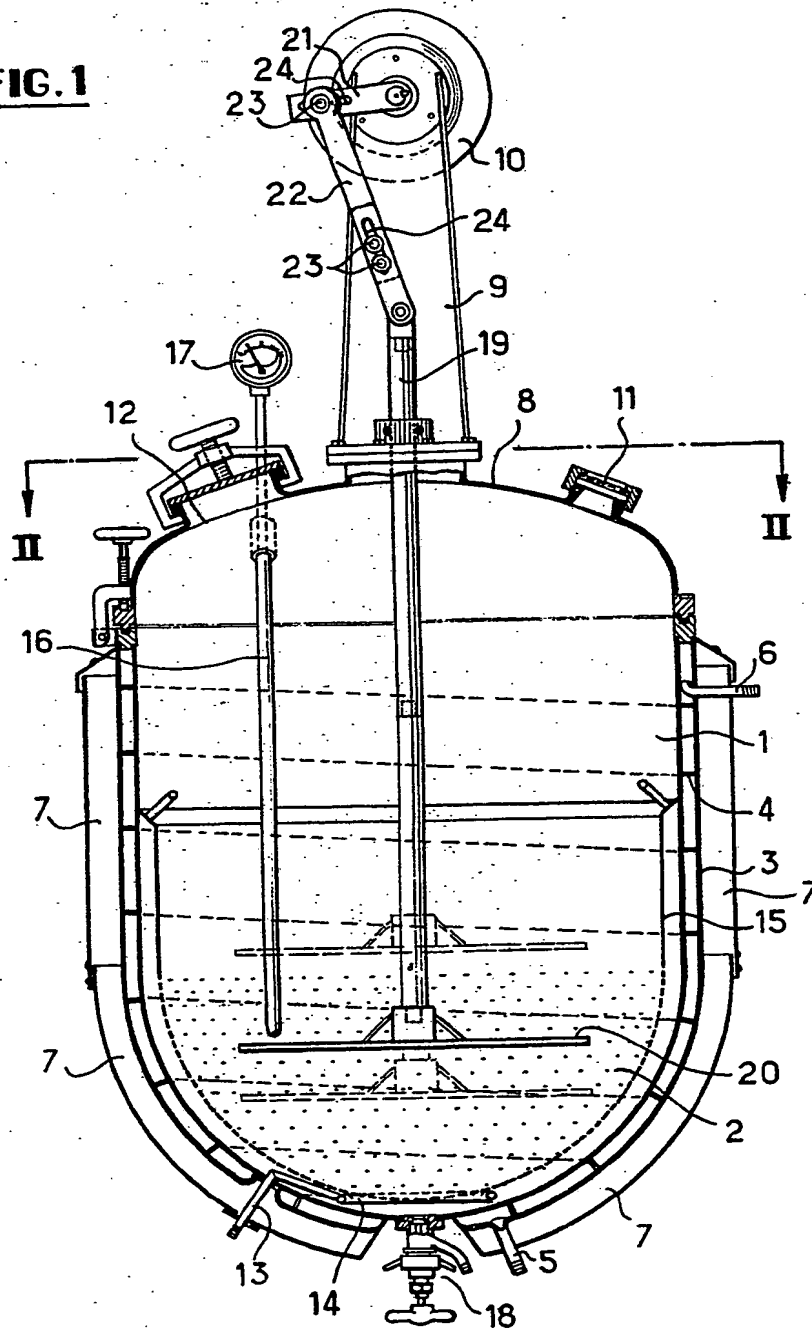
FIG. 1

FIG. 2

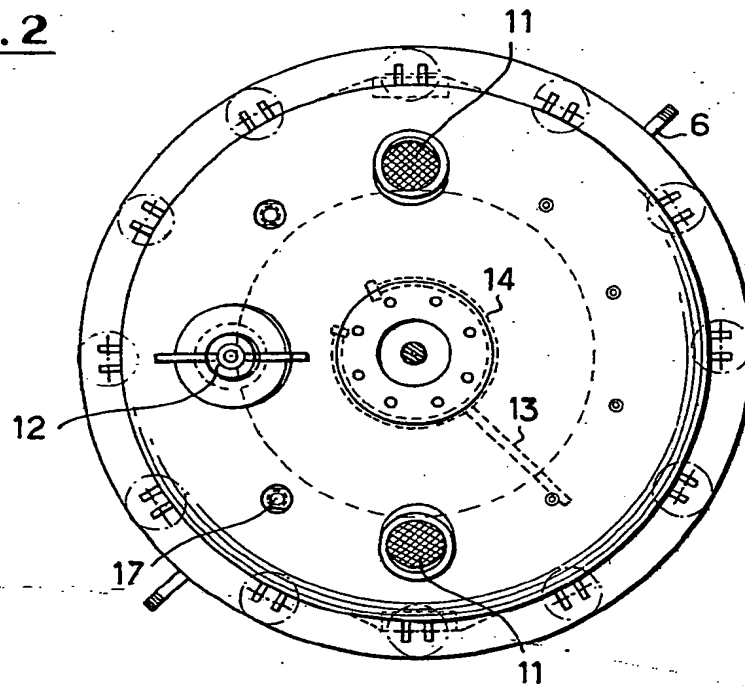


FIG. 3

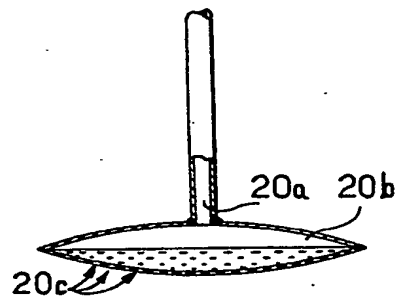
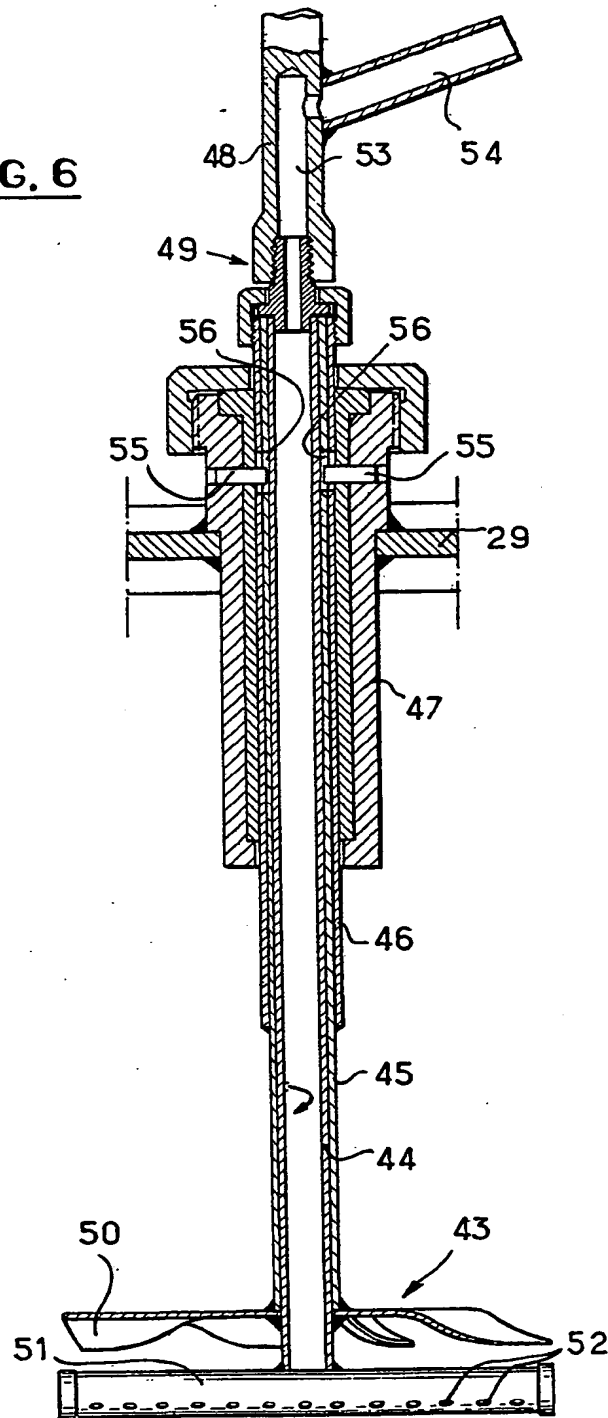


FIG. 6

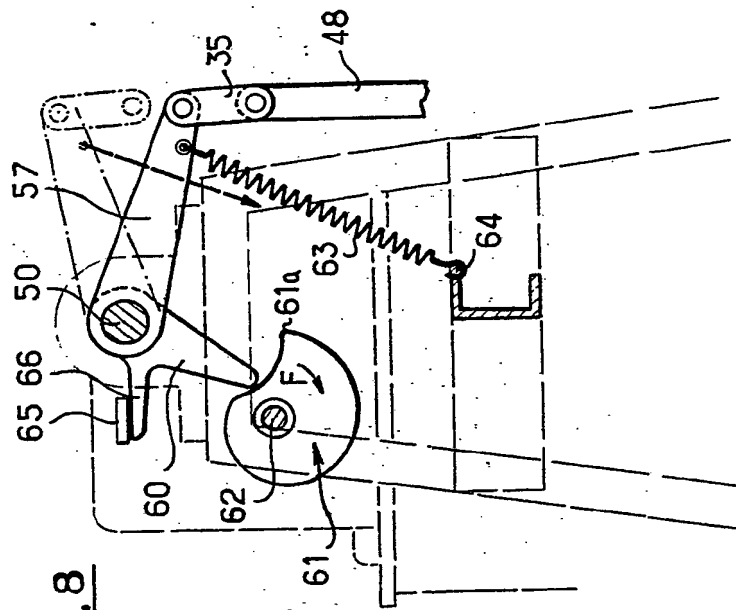


FIG. 8

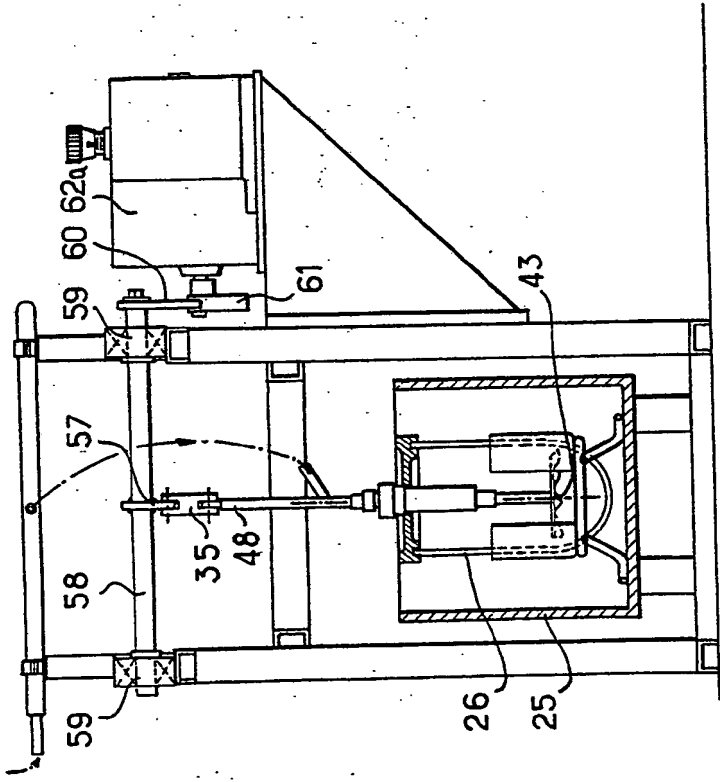


FIG. 7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)